



## Trattamento antipertensivo in anziani riduce l'incidenza di demenza?

**Data** 02 aprile 2009  
**Categoria** neurologia

I risultati di HYVET-COG forniscono una qualche indicazione ad effettuare un trattamento antipertensivo in pazienti =80 anni per ridurre l'incidenza di demenza.

Studi epidemiologici hanno mostrato una relazione positiva tra ipertensione e rischio di demenza. I trial controllati, nei quali sono stati valutati gli effetti di terapie antipertensive sulla funzione cognitiva, hanno prodotto risultati contrastanti e le metanalisi non hanno fornito chiare evidenze che i trattamenti antipertensivi riducono l'incidenza di demenza.

HYVET è stato progettato per valutare rischi e benefici relativi del trattamento antipertensivo in individui con età =80 anni; HYVET-COG è una parte di HYVET il cui scopo è stato valutare se il trattamento antipertensivo possa ridurre l'incidenza di demenza, di demenza di origine vascolare (Vascular Dementia: VaD) e di malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease: AD).

Tra febbraio 2001 e ottobre 2007, in Europa, Cina, Tunisia, Asia sud-orientale e Australia, sono stati valutati 4761 pazienti, sia afferenti a centri ospedalieri che in cura da parte di medici di medicina generale. Criteri d'inclusione sono stati: età =80 anni; pressione arteriosa sistolica (PAS) media in posizione seduta 160-200 mmHg, PAS media in posizione eretta =140 mmHg e pressione arteriosa diastolica (PAD) media in posizione seduta <110 mmHg. Sono stati esclusi i pazienti che richiedevano assistenza infermieristica, con una condizione che poteva limitare gravemente la loro aspettativa di vita o con una diagnosi clinica di demenza. Sono stati arruolati 3336 pazienti, randomizzati a ricevere indapamide a lento rilascio 1,5 mg/die, con l'opzione di aggiunta di perindopril 2-4 mg (n=1687) o placebo (n=1649). Gli obiettivi pressori sono stati: PAS 150 mmHg e PAD 80 mmHg.

Durante il periodo di run-in tutti i pazienti sono stati sottoposti a misurazione sia della pressione arteriosa che della funzione cognitiva (MiniMental State Examination; MMSE); il MMSE è stato ripetuto annualmente. Tutti i partecipanti che durante lo studio hanno avuto una riduzione del punteggio MMSE a <24 punti, o con una riduzione >3 punti in 1 anno, sono stati considerati per ulteriori valutazioni. I pazienti con possibile demenza incidente sono stati valutati in accordo al DMS-IV, in base alla TAC cerebrale e al Modified Hachinski Ischaemic Score. Quando non è stato possibile eseguire la TAC, come criterio diagnostico è stato utilizzato il Full Hachinski Ischaemic Score. La diagnosi è stata fatta da un comitato di esperti, in cieco rispetto al trattamento. I partecipanti il cui punteggio MMSE è diminuito a <24 punti, o con una riduzione >3 punti in 1 anno, sono stati classificati come affetti da declino cognitivo. Quelli classificati come affetti da demenza, quando possibile, sono stati riclassificati come affetti da AD oppure da VaD.

Al momento dell'arruolamento le caratteristiche dei pazienti erano ben bilanciate tra il gruppo trattato e quello placebo: età media 83,5 anni, 61% donne, PAS media in posizione seduta 173 mmHg, PAS media in posizione eretta 168 mmHg, punteggio medio MMSE 26. Durante il follow-up, i pazienti sono stati valutati ad intervalli di circa 1 anno (intervallo medio=400 ± 55,2 giorni); il follow-up medio è stato di 2,2 anni (7400 anni-paziente).

A 2 anni, la riduzione media della PAS è stata  $14,6 \pm 18,5$  mmHg nel gruppo placebo e  $29,6 \pm 15,3$  nel gruppo in trattamento (differenza 15,0 mmHg;  $p<0,0001$ ); la riduzione della PAD è stata  $7,2 \pm 10,5$  mmHg nel gruppo placebo,  $13,1 \pm 9,6$  in quello trattato (differenza 5,9 mmHg;  $p<0,0001$ ); la variazione media del punteggio MMSE è stata  $-1,1 \pm 3,9$  punti nel gruppo placebo e  $0,7 \pm 4,0$  nel gruppo trattato ( $p=0,08$ ).

Complessivamente, sono stati osservati 971 casi di declino cognitivo (486 e 485, rispettivamente nel gruppo placebo e in quello trattato; HR 0,93, 95% CI 0,82 – 1,05); di questi, 263 sono stati diagnosticati come casi di demenza (164 casi di AD, 84 di VaD e 15 con un tipo di demenza non specificata). L'incidenza per tutti i tipi di demenza è stata 38 per 1000 anni-paziente nel gruppo placebo e 33 per 1000 anni-paziente nel gruppo trattato; non è stata rilevata una differenza significativa tra i due gruppi nell'incidenza di demenza (RR 0,86, 95% CI 0,67 – 1,09).

L'analisi dei risultati di HYVET-COG, combinati con quelli di altri 3 trial di trattamenti antipertensivi contro placebo nei quali è stata valutata l'incidenza di demenza – Syst-Eur (Forette et al. Lancet 1998; 352: 1347-51); PROGRESS (Tzourio et al. Arch. Intern Med 2003; 163: 1069-75) e SHEP (The SHEP cooperative research group. JAMA 1991; 265: 3255-64) – ha permesso di calcolare un rischio relativo complessivo al limite della significatività (RR 0,87, 95% CI 0,76–1,00;  $p=0,045$ ).

Nella discussione gli autori evidenziano che i partecipanti a HYVET-COG erano più anziani rispetto a quelli degli altri studi (età =80 anni vs =60 anni) e che i risultati di HYVET-COG sono paragonabili a quelli di PROGRESS e SHEP ma inferiori a quelli riportati nello studio Syst-Eur (HR 0,50 95% CI 0,25–1,02), nel quale il trattamento attivo consisteva in nitrendipina (10-40 mg/die) con la possibile aggiunta di enalapril (5-20 mg/die), idroclorotiazide (12,5-25 mg/die) o di entrambi. Inoltre, in fase di progettazione, sulla base di una differenza attesa nell'incidenza di demenza del 33% tra il gruppo trattato e quello placebo (definita a posteriori troppo ottimistica), è stato stabilito un periodo di follow-up di 8400 anni-paziente. HYVET è stato però interrotto prima del previsto per i benefici del trattamento (riduzione della mortalità, dell'incidenza di stroke e di insufficienza cardiaca); il follow-up (7400 anni-paziente) è stato, forse, insufficiente per poter osservare differenze significative tra il gruppo trattato e quello placebo nell'incidenza di demenza.



Nell'insieme, i risultati di HYVET-COG forniscono una qualche indicazione ad effettuare un trattamento antipertensivo in pazienti =80 anni per ridurre l'incidenza di demenza. Questi risultati, assieme a quelli di altri 3 studi, hanno mostrato che la riduzione del rischio di demenza, legato all'abbassamento della pressione arteriosa, potrebbe essere clinicamente significativa; i dati riguardanti il declino cognitivo non sono invece conclusivi.

### Dottor Gianluca Miglio

Nell'editoriale di accompagnamento Ingmar Skoog sottolinea il fatto che HYVET-COG ha mostrato che un trattamento antipertensivo efficace non esercita effetti negativi sulla funzione cognitiva in pazienti con età =80 anni. Inoltre, la difficoltà di valutare con accuratezza lo stato cognitivo (o la demenza) in ampi trial potrebbe spiegare in parte l'assenza di effetti del trattamento sull'incidenza di demenza.

### Riferimenti bibliografici

Peters et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7: 683-89.  
Skoog I. Antihypertensive treatment and dementia prevention. Lancet Neurol 2008; 7: 664-65.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php/](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/)